

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :

C07K 7/06, A61K 38/08

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 96/04299

(43) Date de publication internationale: 15 février 1996 (15.02.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01025

(22) Date de dépôt international: 31 juillet 1995 (31.07.95)

(30) Données relatives à la priorité:

94/09563

2 août 1994 (02.08.94)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BARRIERE, Jean-Claude [FR/FR]; 24, rue Max-Ernst, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). PARIS, Jean-Marc [FR/FR]; 8, rue des Aca-cias, F-77360 Vaires-sur-Marne (FR). PUCHAULT, Gérard [FR/FR]; 7, rue des Marguilliers, F-77139 Marcilly (FR).

(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: STREPTOGRAMINE DERIVATIVES, PREPARATION OF SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

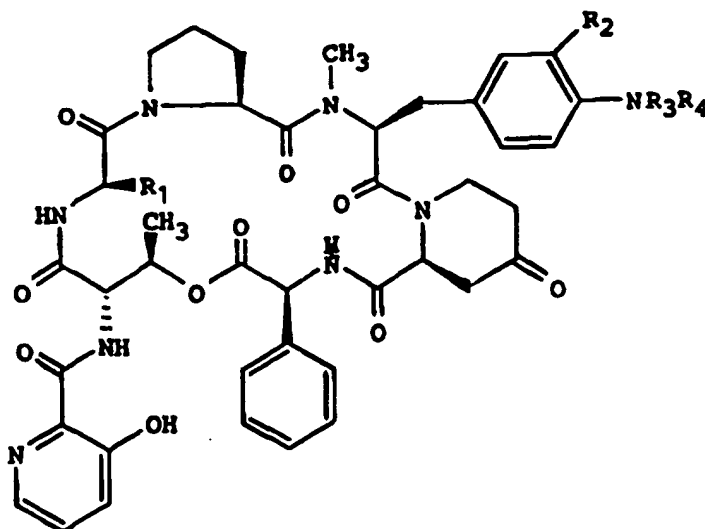
(54) Titre: DERIVES DE STREPTOGRAMINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

## (57) Abstract

Streptogramine derivatives of general formula (I), wherein the radical  $R_1$  is a methyl or ethyl radical, the radical  $R_2$  is a bromine or chlorine atom, or is an alkenyl radical with 3 to 5 carbon atoms when  $R_3$  and  $R_4$  are methyl, and one of  $R_3$  and  $R_4$  is a hydrogen atom or a methyl radical and the other is a methyl radical. The streptogramine derivatives of general formula (I) have particularly useful antibacterial properties, and may be used in combination with a pristnamycin II derivative.

## (57) Abrégé

Dérivés de streptogramine de formule générale (I) dans laquelle le radical  $R_1$  représente un radical méthyle ou éthyle, le radical  $R_2$  représente un atome de chlore ou de brome, ou un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone lorsque  $R_3$  et  $R_4$  sont méthyle et les symboles  $R_3$  et  $R_4$  sont l'un un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et l'autre un radical méthyle. Les dérivés de streptogramines de formule générale (I) sont particulièrement intéressants pour leur activité antibactérienne, éventuellement en association avec un dérivé de pristnamycine II.



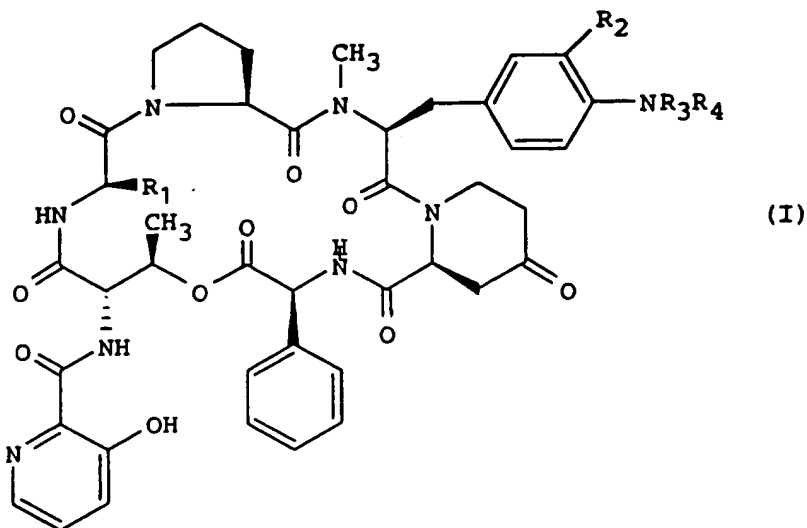
### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

# Dérivés de streptogramine, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

La présente invention concerne des dérivés de streptogramine de formule générale :



5

dans laquelle

- le radical  $R_1$  représente un radical méthyle ou éthyle,
- le radical  $R_2$  représente un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone si
- 10  $R_3$  et  $R_4$  sont des radicaux méthyle et
- les symboles  $R_3$  et  $R_4$  sont l'un un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et l'autre un radical méthyle.

Des dérivés solubles appartenant au groupe B des streptogramines ont été décrits précédemment dans les demandes de brevet européens

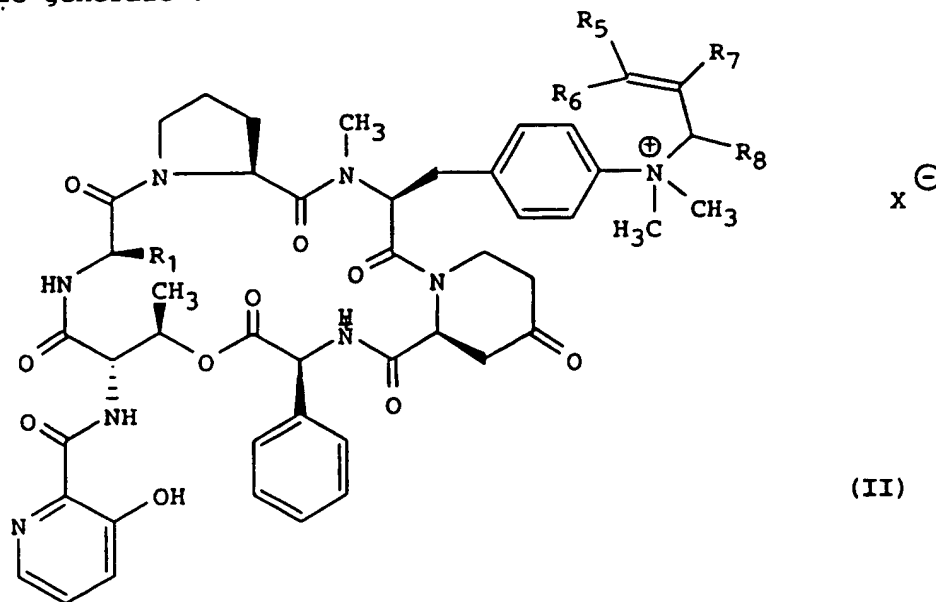
15 EP 133 097 et EP 248 703. Cependant ces dérivés seuls ou associés à une composante synergisante du groupe A, sont seulement actifs par voie injectable et ne sont pas ou peu actifs par voie orale.

Les dérivés de formule générale (I) définis ci-dessus ouvrent ainsi la voie à de nouvelles streptogramines destinées à un traitement

20 oral.

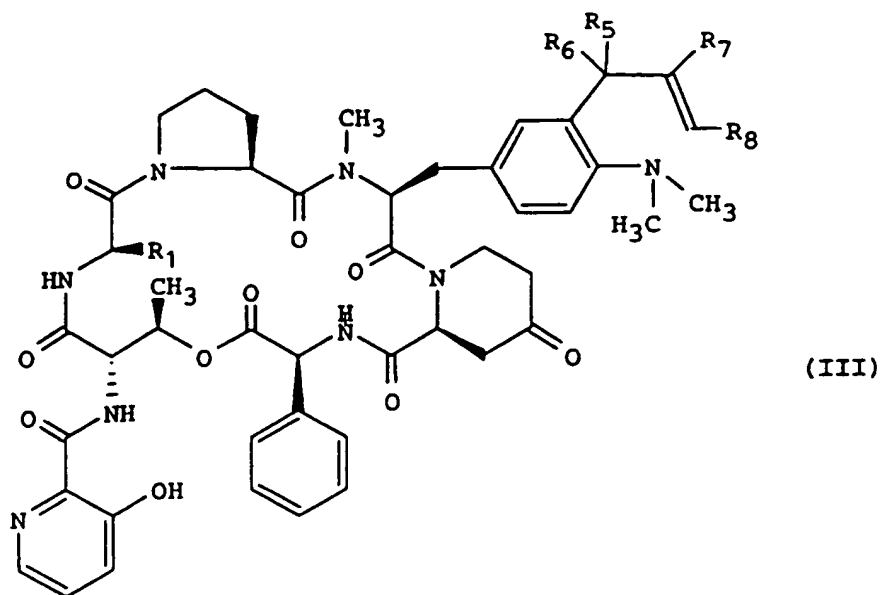
Selon l'invention, les streptogramines de formule générale (I) pour lesquelles  $R_2$  est un atome de chlore ou de brome peuvent être obtenus par action du dérivé N-halogéno succinimide correspondant sur la pristinamycine I pour laquelle  $R_2$  est un atome d'hydrogène.

- 5 La réaction s'effectue au moyen de N-chloro ou de N-bromo succinimide dans un solvant organique comme par exemple un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou un nitrile (acéto-nitrile), à une température comprise entre 20 et la température de reflux du solvant utilisé.
- 10 Selon l'invention, les streptogramines de formule générale (I) pour lesquelles  $R_2$  est un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone peuvent être obtenues par réarrangement en milieu légèrement basique d'un sel dérivé de 4-N-alcénylammonio pristinamycine IA de formule générale :



15

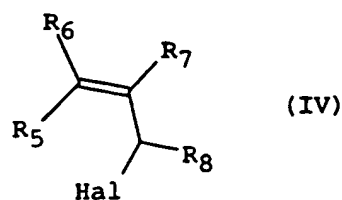
dans laquelle  $R_1$  est défini comme ci-dessus,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, pourvu que 2 d'entre eux au moins soient des atomes d'hydrogène et  $X^{\ominus}$  représente un anion, pour donner le dérivé de formule générale :



pour lequel  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont définis comme ci-dessus.

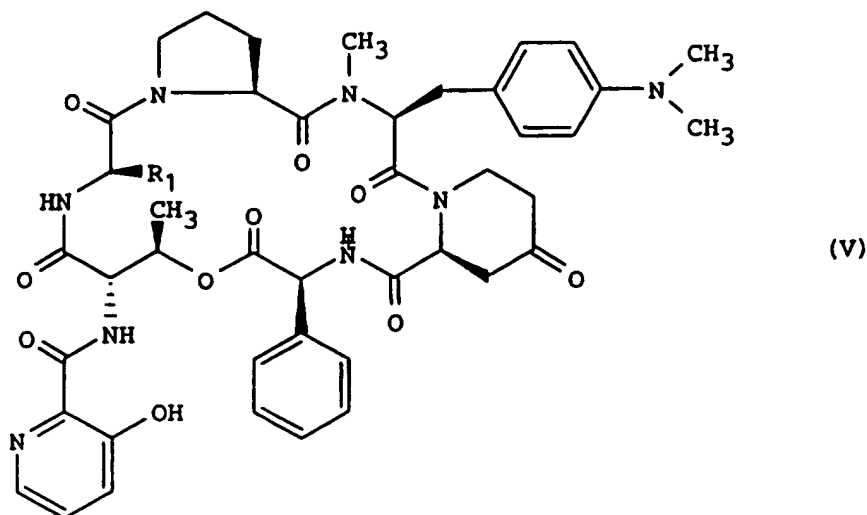
La réaction s'effectue par chauffage à une température comprise entre 80 et 100°C en milieu aqueux ou biphasique (par exemple en milieu  
5 acétate d'éthyle/eau), en présence d'acétate de sodium ou de bicarbonate de sodium ou de potassium. On utilise avantageusement un halogénure de 4-N-alcénylammonio pristinamycine IA.

L'halogénure de 4-N-alcénylammonio pristinamycine IA peut être obtenu par action d'un halogénure d'alcényle de formule générale :



10

pour lequel  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont définis comme ci-dessus, et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de la pristinamycine de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment.

La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple) ou un alcool (éthanol par exemple) ou dans un mélange, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. De préférence on fait agir un produit de formule générale (IV) pour lequel Hal est un atome de chlore ou de brome.

Les produits de formule générale (V) sont des produits connus, qui sont décrits par J. Preud'Homme, P. Tarridec, et A. Belloc, Bull. Soc. Chim. Fr., 2, 585 (1968).

Les nouveaux dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

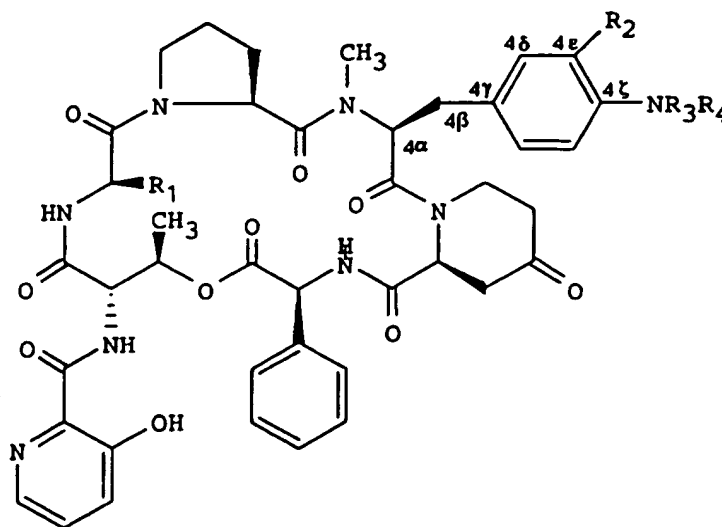
Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de la pristinamycine II.

In vivo, il a été montré qu'ils synergisent l'activité antimicrobienne de la pristinamycine II<sub>B</sub> sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203 à des doses comprises entre 30 et 150 mg/kg par voie orale (association 30/70).

Leur toxicité (DL50) est supérieure à 1000 mg/kg par voie orale.

Les exemples suivants illustrent la préparation des produits selon l'invention.

Dans les exemples qui suivent, les spectres de RMN ont été étudiés dans le deutérochloroforme, la nomenclature utilisée est celle de J.O. Anteunis et coll., Eur. Biochem., 58, 259 (1975) et notamment :



à titre d'exemple les protons en 4δ et 4ε sont respectivement nommés comme H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> de l'aromatique en 4 ; les chromatographies flash sont effectuées selon W.C. Still et coll., J. Org. Chem., 43, 2923 (1978), sous une pression d'azote moyenne de 50 kPa en utilisant une silice de granulométrie 40-53μm ; dans tous les cas, le suivi de la chromatographie flash est réalisé par chromatographie sur couche mince.

#### 15 Exemple 1

4ε-chloro pristinaamycine I<sub>A</sub>.

On place dans un ballon 8 g de pristinaamycine IA dans 80 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile puis on ajoute 1,39 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange est chauffé au reflux pendant 16 heures 30 minutes puis on ajoute 0,12 g de N-chlorosuccinimide et on poursuit le reflux 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression

réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le solide obtenu est repris par 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée additionnée de chlorure de sodium, la phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée saturée en chlorure de sodium. La phase  
5 organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans 100 cm<sup>3</sup> de propanol-1 au reflux puis une deuxième fois dans 50 cm<sup>3</sup> de propanol-1 au reflux. Après refroidissement, filtration des cristaux et séchage sous  
10 pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 3g de 4ε-chloro pristinamycine I<sub>A</sub> sous forme de cristaux beige clair fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 0,58 (dd, J=16 et 6 Hz, 1H, 5 β<sub>2</sub>), 0,91 (t, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2 γ), de 1,05 à 1,35 (mt, 2H: 3 β<sub>2</sub> et 3 γ<sub>2</sub>), 1,32 (d, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 1 γ), de 1,50  
15 à 1,85 (mt, 3H: 3 γ<sub>1</sub> et CH<sub>2</sub> 2 β), 2,03 (mt, 1H, 3 β<sub>1</sub>), 2,17 (mt, 1H, 5 δ<sub>2</sub>), 2,39 (d large, J=16 Hz, 1H: 5 δ<sub>1</sub>), 2,44 (d, J=16 Hz, 1H: 5 β<sub>1</sub>), 2,77 (s, 6H: N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 4), 2,85 (dt, J=13,5 et 4,5 Hz, 1H: 5 ε<sub>2</sub>), 2,97 (dd, J=12 et 5 Hz, 1H: 4 β<sub>2</sub>), 3,23 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), 3,35 (t, J=12 Hz, 1H: 4 β<sub>1</sub>), 3,30 et 3,58 (2 mts, 1H chacun: CH<sub>2</sub> 3 δ), 4,57 (dd, J=8 et  
20 7,5 Hz, 1H, 3 α), 4,76 (dd large, J=13,5 et 8 Hz, 1H: 5 ε<sub>1</sub>), 4,85 (mt, 1H: 2α), 4,90 (dd, J=10 et 1,5 Hz, 1H: 1α), 5,25 (dd, J=12 et 5 Hz, 1H: 4 α), 5,31 (d large, J=6 Hz, 1H: 5 α), 5,86 (d, J=9,5 Hz, 1H: 6 α), 5,90 (mt, 1H: 1β), 6,50 (d, J=10 Hz, 1H: NH 2), 6,97 (d, J=8 Hz, 1H: H 5 de l'aromatique en 4), 7,08 (dd, J=8 et 2 Hz, 1H: H 6 de  
25 l'aromatique en 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 6H: H Aromatiques 6 et H 2 de l'aromatique en 4), 7,43 (dd, J=8,5 et 2 Hz, 1H: 1' H<sub>4</sub>), 7,52 (dd, J=8,5 et 4,5 Hz, 1H: 1' H<sub>5</sub>), 7,83 (dd, J=4,5 et 2 Hz, 1H: 1' H<sub>6</sub>), 8,38 (d, J=10 Hz, 1H: NH 1), 8,73 (d, J=9,5 Hz, 1H: NH 6), 11,65 (s, 1H: OH).

## 30 Exemple 2

### 4ε-bromo pristinamycine I<sub>A</sub>

On place dans un ballon 30 g de pristinamycine I<sub>A</sub> dans 300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis on ajoute 6,85 g de N-bromosuccinimide. Le



mélange est agité à température ambiante pendant 29 heures puis concentré à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est agité dans 400 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtré puis lavé par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Après filtration le solide est trituré pendant  
5 45 minutes dans 400 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, filtré puis lavé par 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau. Le solide obtenu est séché puis recristallisé dans 1600 cm<sup>3</sup> d'éthanol au reflux. Après refroidissement, filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient  
10 23,2 g de 4ε-bromo pristinamycine I<sub>A</sub> sous forme de cristaux blancs fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. du proton (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 0,58 (dd, J=16 et 6 Hz, 1H, 5 β<sub>2</sub>), 0,91 (t, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2 γ), de 1,10 à 1,40 (mt, 2H: 3 β<sub>2</sub> et 3 γ<sub>2</sub>), 1,32 (d, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 1 γ), de 1,50 à 1,85 (mt, 3H: 3 γ<sub>1</sub> et CH<sub>2</sub> 2 β), 2,03 (mt, 1H, 3 β<sub>1</sub>), 2,19 (mt, 1H,  
15 5 δ<sub>2</sub>), 2,39 (d large, J=16 Hz, 1H: 5 δ<sub>1</sub>), 2,44 (d, J=16 Hz, 1H: 5 β<sub>1</sub>), 2,76 (s, 6H: N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 4), 2,83 (dt, J=13,5 et 4 Hz, 1H: 5 ε<sub>2</sub>), 2,97 (dd, J=12,5 et 4,5 Hz, 1H: 4 β<sub>2</sub>), 3,23 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), 3,30 et 3,57 (2 mts, 1H chacun: CH<sub>2</sub> 3 δ), 3,33 (t, J=12,5 Hz, 1H: 4 β<sub>1</sub>), 4,55 (dd, J=8 et 7,5 Hz, 1H, 3 α), 4,74 (dd large, J=13,5 et 8 Hz, 1H: 5 ε<sub>1</sub>),  
20 4,84 (mt, 1H: 2α), 4,92 (dd, J=10 et 2 Hz, 1H: 1α), 5,27 (dd, J=12,5 et 4,5 Hz, 1H: 4 α), 5,33 (d large, J=6 Hz, 1H: 5 α), 5,88 (d, J=9,5 Hz, 1H: 6 α), 5,90 (mt, 1H: 1β), 6,53 (d, J=10 Hz, 1H: NH 2), 7,00 (d, J=8 Hz, 1H: H 5 de l'aromatique en 4), 7,12 (dd, J=8 et 2 Hz, 1H: H 6 de l'aromatique en 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 5H: H Aromatiques 6), 7,43  
25 (dd, J=8,5 et 2 Hz, 1H: 1' H<sub>4</sub>), 7,46 (d, J=2 Hz, 1H: H 2 de l'aromatique en 4), 7,52 (dd, J=8,5 et 4,5 Hz, 1H: 1' H<sub>5</sub>), 7,87 (dd, J=4,5 et 2 Hz, 1H: 1' H<sub>6</sub>), 8,41 (d, J=10 Hz, 1H: NH 1), 8,74 (d, J=9,5 Hz, 1H: NH 6), 11,65 (s, 1H: OH).

### Exemple 3

#### 30 4ε-chloro pristinamycine I<sub>B</sub>

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,7 g de pristinamycine I<sub>B</sub>, de 320 mg de N-chlorosuccinimide dans 17 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on obtient après 1 heure 30 minutes de reflux puis

concentration à sec du mélange réactionnel, 1,8 g d'un solide beige qui est purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol, 98/2) pour donner 1,2 g de 4ε-chloro pristinamycine I<sub>B</sub> sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 198°C.

- 5 Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 0,79 (dd, J=16 et 5,5 Hz, 1H, 5 β<sub>2</sub>), 0,91 (t, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2 γ), 1,15 (mt, 1H: 3 β<sub>2</sub>), de 1,25 à 1,40 (mt, 1H: 3 γ<sub>2</sub>), 1,34 (d, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 1 γ), de 1,50 à 1,85 (mt, 3H: 3 γ<sub>1</sub> et CH<sub>2</sub> 2 β), 2,03 (mt, 1H, 3 β<sub>1</sub>), 2,23 (mt, 1H, 5 δ<sub>2</sub>), 2,40 (d large, J=16 Hz, 1H: 5 δ<sub>1</sub>), 2,47 (d, J=16  
10 Hz, 1H: 5 β<sub>1</sub>), 2,85 (dt, J=13 et 4 Hz, 1H: 5 ε<sub>2</sub>), de 2,85 à 2,90 (mt, 1H: 4 β<sub>2</sub>), 2,88 (s, 3H: ArNCH<sub>3</sub> 4), 3,25 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), 3,28 et 3,58 (2 mts, 1H chacun: CH<sub>2</sub> 3 δ), 3,31 (t, J=12 Hz, 1H: 4 β<sub>1</sub>), 4,40 (mf, 1H: ArNH), 4,57 (t, J=7,5 Hz, 1H, 3 α), 4,78 (dd large, J=13 et 8 Hz, 1H: 5 ε<sub>1</sub>), 4,84 (mt, 1H: 2α), 4,91 (d large, J=10 Hz, 1H: 1α),  
15 5,23 (dd, J=12 et 5 Hz, 1H: 4 α), 5,36 (d large, J=5,5 Hz, 1H: 5 α), 5,89 (d, J=9,5 Hz, 1H: 6 α), 5,90 (mt, 1H: 1β), 6,51 (d, J=10 Hz, 1H: NH 2), 6,55 (d, J=8 Hz, 1H: H 5 de l'aromatique en 4), 7,0,2 (dd, J=8 et 2 Hz, 1H: H 6 de l'aromatique en 4), 7,13 (d, J=2 Hz, 1H: H 2 de l'aromatique en 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 5H: H Aromatiques 6), 7,43 (d  
20 large, J=8,5 Hz, 1H: 1' H<sub>4</sub>), 7,52 (dd, J=8,5 et 4,5 Hz, 1H: 1' H<sub>5</sub>), 7,79 (d large, J=4,5 Hz, 1H: 1' H<sub>6</sub>), 8,40 (d, J=10 Hz, 1H: NH 1), 8,75 (d, J=9,5 Hz, 1H: NH 6), 11,63 (s, 1H: OH).

#### Exemple 4

4ε-bromo pristinamycine I<sub>B</sub>

- 25 En opérant comme à l'exemple 2 mais à partir de 2 g de pristinamycine I<sub>B</sub>, de 420 mg de N-bromosuccinimide dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on obtient après 1 heure 30 minutes d'agitation à température ambiante, puis concentration à sec du mélange réactionnel, 2,1 g d'un  
30 solide beige qui est purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol, 98/2) pour donner 1,7 g de 4ε-bromo pristinamycine I<sub>B</sub> sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm): 0,80 (dd, J=16 et 5,5 Hz, 1H, 5 β<sub>2</sub>), 0,90 (t, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2 γ), 1,13 (mt,

1H: 3  $\beta_2$ ), de 1,20 à 1,40 (mt, 1H: 3  $\gamma_2$ ), 1,33 (d, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 1  $\gamma$ ), de 1,50 à 1,85 (mt, 3H: 3  $\gamma_1$  et CH<sub>2</sub> 2  $\beta$ ), 2,03 (mt, 1H, 3  $\beta_1$ ), 2,28 (mt, 1H, 5  $\delta_2$ ), 2,40 (d large, J=16 Hz, 1H: 5  $\delta_1$ ), 2,46 (d, J=16 Hz, 1H: 5  $\beta_1$ ), 2,85 (dt, J=13 et 5 Hz, 1H: 5  $\epsilon_2$ ), 2,88 (d, J=5,5 Hz, 5 3H: ArNCH<sub>3</sub> 4), 2,90 (dd, J=12 et 4 Hz, 1H: 4  $\beta_2$ ), 3,24 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), 3,30 et 3,58 (2 mts, 1H chacun: CH<sub>2</sub> 3  $\delta$ ), 3,31 (t, J=12 Hz, 1H: 4  $\beta_1$ ), 4,41 (q, J=5,5 Hz, 1H: ArNH), 4,57 (t, J=7,5 Hz, 1H, 3  $\alpha$ ), 4,78 (dd large, J=13 et 8 Hz, 1H: 5  $\epsilon_1$ ), 4,85 (mt, 1H: 2 $\alpha$ ), 4,91 (d large, J=10 Hz, 1H: 1 $\alpha$ ), 5,24 (dd, J=12 et 4 Hz, 1H: 4  $\alpha$ ), 5,37 (d large, 10 J=5,5 Hz, 1H: 5  $\alpha$ ), 5,89 (d, J=9,5 Hz, 1H: 6  $\alpha$ ), 5,90 (mt, 1H: 1 $\beta$ ), 6,51 (d, J=10 Hz, 1H: NH 2), 6,53 (d, J=8 Hz, 1H: H 5 de l'aromatique en 4), 7,0,5 (dd, J=8 et 2 Hz, 1H: H 6 de l'aromatique en 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 6H: H Aromatiques 6 et H 2 de l'aromatique en 4), 7,43 (d large, J=8,5 Hz, 1H: 1' H<sub>4</sub>), 7,48 (dd, J=8,5 et 5 Hz, 1H: 1' H<sub>5</sub>), 15 7,79 (d large, J =5 Hz, 1H: 1' H<sub>6</sub>), 8,40 (d, J=10 Hz, 1H: NH 1), 8,76 (d, J=9,5 Hz, 1H: NH 6), 11,63 (s, 1H: OH).

### Exemple 5

#### 4 $\epsilon$ -allyl pristinamycine IA

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 7,07 g d'acétate de sodium dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La solution est portée au reflux puis on ajoute par une ampoule de coulée, une solution de 15,5 g de bromure de 4-N-allylammonio pristinamycine I<sub>A</sub> dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après 2 heures de réaction on ajoute 1 g d'acétate de sodium et le mélange est agité 22 heures au reflux. 25 Une nouvelle portion de 5 g d'acétate de sodium est ajoutée et la réaction poursuivie pendant 20 heures. Le précipité formé est filtré à chaud, rincé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis séché sous pression réduite (2,75 kPa) pour donner 7 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : toluène, acétone 70/30) 30 pour donner 4,6 g de 4 $\epsilon$ -allyl pristinamycine I<sub>A</sub> sous forme d'un solide blanc fondant à 160°C.

Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm): 0,42 (dd, J=16 et 5,5 Hz, 1H, 5  $\beta_2$ ), 0,92 (t, J=7,5 Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2  $\gamma$ ), de 1,15 à

1,40 (mt, 2H: 3  $\beta_2$  et 3  $\gamma_2$ ), 1,33 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$  1  $\gamma$ ), de 1,55 à 1,80 (mt, 3H: 3  $\gamma_1$  et  $\text{CH}_2$  2  $\beta$ ), de 2,00 à 2,15 (mt, 2H, 3  $\beta_1$  et 5  $\delta_2$ ), 2,30 (d large,  $J=16$  Hz, 1H: 5  $\delta_1$ ), 2,33 (d,  $J=16$  Hz, 1H: 5  $\beta_1$ ), 2,63 (s, 6H:  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  4), 2,76 (dt,  $J=13,5$  et 4,5 Hz, 1H: 5  $\epsilon_2$ ), 2,98 (dd,  $J=12$  et 4,5 Hz, 1H: 4  $\beta_2$ ), de 3,20 à 3,40 (mt, 3H: 4  $\beta_1$  - 3  $\delta_1$  et 1H du  $\text{ArCH}_2$  allyle), 3,25 (s, 3H:  $\text{NCH}_3$  4), 3,48 (dd,  $J=16$  et 6,5 Hz, 1H: 1' autre H du  $\text{ArCH}_2$  allyle), 3,56 (mt, 1H: 3  $\delta_2$ ), 4,57 (dd,  $J=6,5$  et 7,5 Hz, 1H, 3  $\alpha$ ), 4,68 (dd large,  $J=13,5$  et 7,5 Hz, 1H: 5  $\epsilon_1$ ), 4,84 (mt, 1H: 2 $\alpha$ ), 4,90 (d large,  $J=10$  Hz, 1H: 1 $\alpha$ ), de 5,00 à 5,15 (mt, 2H:  $=\text{CH}_2$ ), 5,23 (d large,  $J=5,5$  Hz, 1H: 5 $\alpha$ ), 5,28 (dd,  $J=12$  et 4,5 Hz, 1H 4 $\alpha$ ), de 5,80 à 5,95 (mt, 3H: 6  $\alpha$  - 1 $\beta$  et  $\text{CH}_2$  allyle), 6,53 (d,  $J=10$  Hz, 1H:  $\text{NH}$  2), 7,04 (mt, 3H: H Aromatiques en 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 5H: H Aromatiques 6), 7,45 (dd,  $J=8,5$  et 2 Hz, 1H: 1'  $\text{H}_4$ ), 7,48 (dd,  $J=8,5$  et 4 Hz, 1H: 1'  $\text{H}_5$ ), 7,88 (dd,  $J=4$  et 2 Hz, 1H: 1'  $\text{H}_6$ ), 8,45 (d,  $J=10$  Hz, 1H:  $\text{NH}$  1), 8,76 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H:  $\text{NH}$  6), 11,64 (s, 1H: OH).

Le bromure de 4-N-allylammonio pristinamycine  $\text{I}_A$  peut être préparé de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 10 g de pristinamycine  $\text{I}_A$  en solution dans 25  $\text{cm}^3$  de dichloro-1,2 éthane puis 2,5  $\text{cm}^3$  de bromure d'allyle. Le mélange est chauffé 7 heures à 40°C puis agité à température ambiante pendant 14 heures. On ajoute alors sous agitation en 10 minutes, 200  $\text{cm}^3$  de toluène et le mélange est agité 30 minutes. Le précipité formé est filtré, rincé par 50  $\text{cm}^3$  de toluène puis séché sous pression réduite (135 Pa) à 45°C pour donner 10,5 g d'un solide qui est trituré dans 200  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle à 40°C, puis à température ambiante pendant 1 heure. Le solide est filtré puis séché à 45°C sous pression réduite (135 Pa) pour donner 10 g de bromure de 4-N-allylammonio pristinamycine  $\text{I}_A$  sous forme d'un solide blanc fondant vers 210°C.

Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  avec ajout de quelques gouttes de  $\text{CD}_3\text{OD}$  d4,  $\delta$  en ppm): 0,75 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$  2  $\gamma$ ), de 1,00 à 1,35 (mt, 3H: 3  $\beta_2$  - 3  $\gamma_2$  et 5  $\beta_2$ ), 1,18 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H:  $\text{CH}_3$  1  $\gamma$ ), de 1,45 à 1,65 (mt, 3H: 3  $\gamma_1$  et  $\text{CH}_2$  2  $\beta$ ), 1,95 (mt, 1H: 3  $\beta_1$

), 2,15 (mt, 1H: 5  $\delta_2$ ), 2,28 (d large,  $J=16$  Hz, 1H: 5  $\delta_1$ ), 2,55 (d,  $J=16$  Hz, 1H: 5  $\beta_1$ ), 2,72 (dt,  $J=13,5$  et 4,5 Hz, 1H: 5  $\epsilon_2$ ), 2,95 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), de 3,10 à 3,50 (mt, 4H: CH<sub>2</sub> 4  $\beta$  et CH<sub>2</sub> 3  $\delta$ ), 3,40 et 3,48 (2s, 6H en totalité: N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 4), 4,35 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H, 3  $\alpha$ ),  
 5 de 4,40 à 4,60 (mt, 3H: NCH<sub>2</sub> allyle et 5  $\epsilon_1$ ), 4,64 (mt, 1H: 2 $\alpha$ ), 4,93 (s large, 1H: 1 $\alpha$ ), de 5,30 à 5,75 (mt, 7H: CH<sub>2</sub> allyle - 5  $\alpha$  - 4  $\alpha$  - 6  $\alpha$  - 1 $\beta$  et CH allyle), 6,88 (d,  $J=10$  Hz, 1H: NH 2), de 7,05 à 7,25 (mt, 8H: H Aromatiques 6 - 1' H<sub>4</sub> et 4  $\delta$ ), 7,35 (dd,  $J=8$  et 4 Hz, 1H: 1' H<sub>5</sub>), 7,60 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H: 4  $\epsilon$ ), 7,65 (mt, 1H: 1' H<sub>6</sub>), 8,58 (d,  
 10  $J=9,5$  Hz, 1H: NH 6).

#### Exemple 6

4 $\epsilon$ -(2-méthyl prop-2-ène 1-yl) pristinamycine I<sub>A</sub>

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 4,31 g de chlorure de 4N-(2-méthyl prop-2-ène 1-yl)ammonio pristinamycine I<sub>A</sub> et de 1,64 g  
 15 d'acétate de sodium dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, on obtient 2,45 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant toluène, acétone 50/50) pour donner 515 mg de 4 $\epsilon$ -(2-méthyl prop-2-ène 1-yl) pristinamycine I<sub>A</sub> sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

20 Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm): 0,45 (dd,  $J=16$  et 5,5 Hz, 1H, 5  $\beta_2$ ), 0,90 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2  $\gamma$ ), de 1,15 à 1,40 (mt, 2H: 3  $\beta_2$  et 3  $\gamma_2$ ), 1,33 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 1  $\gamma$ ), de 1,55 à 1,80 (mt, 3H: 3  $\gamma_1$  et CH<sub>2</sub> 2  $\beta$ ), 1,66 (s, 3H: CH<sub>3</sub>), de 2,00 à 2,15 (mt, 2H, 3  $\beta_1$  et 5  $\delta_2$ ), 2,31 (d très large,  $J=16$  Hz, 2H: 5  $\delta_1$  et 5  
 25  $\beta_1$ ), 2,62 (s, 6H: N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 4), 2,78 (dt,  $J=13$  et 4 Hz, 1H: 5  $\epsilon_2$ ), 2,99 (dd,  $J=12$  et 3,5 Hz, 1H: 4  $\beta_2$ ), 3,23 et 3,44 (2d,  $J=15,5$  Hz, 1H chacun: ArCH<sub>2</sub>), 3,27 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), 3,32 et 3,56 (2 mts, 1H chacun: CH<sub>2</sub> 3  $\delta$ ), 3,33 (t,  $J=12$  Hz, 1H: 4  $\beta_1$ ), 4,58 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H, 3  $\alpha$ ), 4,60 et 4,82 (2s larges, 1H chacun: =CH<sub>2</sub>), 4,70 (dd large,  $J=13$  et  
 30 7,5 Hz, 1H: 5  $\epsilon_1$ ), 4,84 (mt, 1H: 2 $\alpha$ ), 4,90 (d large,  $J=10$  Hz, 1H: 1 $\alpha$ ), 5,23 (d large,  $J=5,5$  Hz, 1H: 5 $\alpha$ ), 5,25 (dd,  $J=12$  et 3,5 Hz, 1H: 4 $\alpha$ ), 5,87 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H: 6  $\alpha$ ), 5,89 (mt, 1H: 1 $\beta$ ), 6,52 (d,  $J=10$  Hz, 1H: NH 2), 7,02 (mt, 3H: H Aromatiques 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 5H: H

Aromatiques 6), 7,45 (d large,  $J=8,5$  Hz, 1H: 1' H<sub>4</sub>), 7,49 (dd,  $J=8,5$  et 4,5 Hz, 1H: 1' H<sub>5</sub>), 7,88 (mt, 1H: 1' H<sub>6</sub>), 8,45 (d,  $J=10$  Hz, 1H: NH 1), 8,76 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H: NH 6), 11,64 (s, 1H: OH).

Le chlorure de 4N-(2-méthyl prop-2ène 1-yl)ammonio pristinamycine I<sub>A</sub>  
5 peut être préparé de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 8,66 g de pristinamycine I<sub>A</sub> en solution dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 20 cm<sup>3</sup> de méthanol puis 9,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de  $\beta$  méthallyle. Le mélange est agité au reflux pendant 48 heures puis concentré sous  
10 pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le solide obtenu est dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis additionné goutte à goutte sous agitation de 300 cm<sup>3</sup> de toluène. Après une heure d'agitation, le solide obtenu est filtré, rincé 3 fois par 30 cm<sup>3</sup> de toluène, puis par 50 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Le solide est filtré puis séché à  
15 45°C sous pression réduite (135 Pa) pour donner 4,34 g de chlorure de 4N-(2-méthyl prop-2ène 1-yl)ammonio pristinamycine I<sub>A</sub> brut sous forme d'un solide jaune utilisé tel quel pour la préparation de la 4e-(2-méthyl prop-2-ène 1-yl) pristinamycine I<sub>A</sub>.

#### Exemple 7

20 4e-[(2-RS)-but-3-ène 2-yl) pristinamycine I<sub>A</sub> :

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 4,8 g de bromure de 4-N-(butène-2-yl) ammonio pristinamycine I<sub>A</sub>, de 3,69 g d'acétate de sodium dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, on obtient 2,37 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant toluène, acétone  
25 55/45) pour donner 254 mg de 4e-[(2-RS)-but-3-ène 2-yl) pristinamycine I<sub>A</sub> sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. du proton (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : on observe le mélange des deux diastéréoisomères 50/50. 0,42 et 0,48 (2 dd,  $J=16$   
30 et 5,5 Hz, 1H en totalité, 5  $\beta_2$ ), 0,90 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 2  $\gamma$ ), 1,22 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub>), de 1,15 à 1,40 (mt, 2H: 3  $\beta_2$  et 3  $\gamma_2$ ), 1,37 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H: CH<sub>3</sub> 1  $\gamma$ ), de 1,55 à 1,80 (mt, 3H: 3  $\gamma_1$  et CH<sub>2</sub>

2  $\beta$ ), de 2,00 à 2,15 (mt, 2H, 3  $\beta_1$  et 5  $\delta_2$ ), de 2,15 à 2,40 (mt, 2H: 5  $\delta_1$  et 5  $\beta_1$ ), 2,62 (s, 6H: N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 4), 2,72 et 3,00 (2 mts, 1H en totalité: 5  $\epsilon_2$ ), 3,05 et de 3,20 à 3,40 (2 mts, 3H en totalité: 4  $\beta_2$  - 4  $\beta_1$  et 3  $\delta_2$ ), 3,27 (s, 3H: NCH<sub>3</sub> 4), 3,57 (mt, 1H: 3  $\delta_1$ ), 4,10 (mt, 1H: ArCH), 4,60 (t, J=7,5 Hz, 1H, 3  $\alpha$ ), 4,64 (dd large, J=13 et 8 Hz, 1H: 5  $\epsilon_1$ ), de 4,75 à 5,55 (mt, 6H: =CH<sub>2</sub> - 2 $\alpha$  - 1 $\alpha$  - 5  $\alpha$  et 4 $\alpha$ ), de 5,85 à 6,05 (mt, 3H: 6  $\alpha$  - 1 $\beta$  et CH=), de 6,45 à 6,60 (mt, 1H: NH 2), 7,05 (mt, 3H: H Aromatiques 4), de 7,15 à 7,40 (mt, 5H: H Aromatiques 6), 7,45 (mt, 2H: 1' H<sub>4</sub> et 1' H<sub>5</sub>), 7,98 et 8,02 (2 mts, 1H en totalité: 1' H<sub>6</sub>), 8,53 et 8,57 (2d, J=10 Hz, 1H en totalité: NH 1), 8,82 et 8,85 (2d, J=9,5 Hz, 1H en totalité: NH 6), 11,62 et 11,66 (2s, 1H en totalité: OH).

Le bromure de 4-N-(butène-2-yl) ammonio pristinamycine I<sub>A</sub> peut être préparé de la manière suivante :

15 En opérant comme à l'exemple 6 mais à partir de 8,66 g de pristinamycine I<sub>A</sub>, de 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et de 10,3 cm<sup>3</sup> de bromure de crotyle on obtient après 8 heures d'agitation à température ambiante, puis évaporation, un solide qui est dissous dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. A cette solution, on ajoute goutte à goutte sous agitation 400 cm<sup>3</sup> de toluène. Après une heure d'agitation, le précipité obtenu est filtré, rincé 3 fois par 30 cm<sup>3</sup> de toluène, puis par 50 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Le solide est filtré pour donner 10,7 g de bromure de 4-N-(butène-2-yl) ammonio pristinamycine I<sub>A</sub> brut sous forme d'un solide beige clair utilisé tel  
20 quel dans la préparation de la 4 $\epsilon$ -[(2-RS)-but-3-ène 2-yl] pristinamycine I<sub>A</sub>.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par les dérivés de streptogramines selon l'invention, à l'état pur, associés à un dérivé de pristinamycine II et/ou sous forme d'une  
30 association avec tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable. Les médicaments selon l'invention peuvent être utilisés par voie orale, rectale ou topique.

Comme compositions pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions le produit actif éventuellement sous forme d'association, est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que des diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le produit actif des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactériennes. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Généralement, les doses sont comprises entre 0,4 et 3,5 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

D'une façon générale le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

#### EXEMPLE

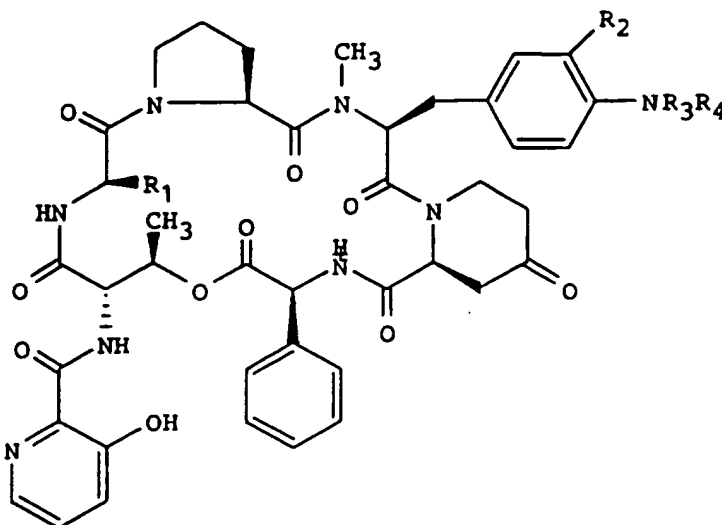
On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante:

- 4e-allyl pristinamycine I <sub>A</sub> .....	250	mg
- pristinamycine II <sub>B</sub> .....	75	mg
- excipient : amidon, silice hydratée, dextrine,		
gélatine, stéarate de magnésium : qsp .....	500	mg



REVENDICATIONS

1 - Un dérivé de streptogramine de formule générale :

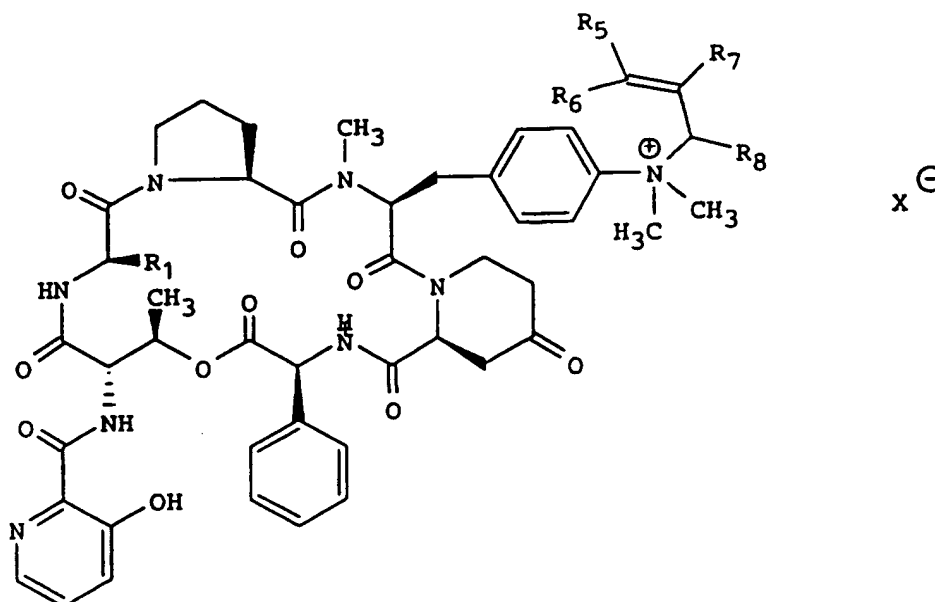


dans laquelle

- 5 - le radical  $R_1$  représente un radical méthyle ou éthyle,  
 - le radical  $R_2$  représente un atome de chlore ou de brome, ou  
 représente un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone si  
 $R_3$  et  $R_4$  sont des radicaux méthyle et  
 - les symboles  $R_3$  et  $R_4$  sont l'un un atome d'hydrogène ou un radical  
 10 méthyle et l'autre un radical méthyle.

2 - Procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la  
 revendication 1 pour lequel  $R_2$  est un atome de chlore ou de brome,  
 caractérisé en ce que l'on fait agir le dérivé N-halogéno succinimide  
 correspondant sur la pristinamycine I pour laquelle  $R_2$  est un atome  
 15 d'hydrogène.

3 - Procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la  
 revendication 1 pour lequel  $R_2$  est un radical alcényle contenant 3 à  
 5 atomes de carbone caractérisé en ce que l'on effectue le  
 réarrangement en milieu basique d'un sel dérivé de 4-N-  
 20 alcénylammonio pristinamycine IA de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme ci-dessus, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, pourvu que 2 d'entre eux au moins soient des atomes d'hydrogène et X<sup>⊖</sup> représente un anion.

- 5 4 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle est constituée d'au moins un dérivé de la streptogramine selon la revendication 1 à l'état pur ou en association avec un dérivé de la pristinamycine II et/ou éventuellement en association avec un ou
- 10 acceptables.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07K7/06 A61K38/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 133 096 (RHONE POULENC SANTE) 13 February 1985 see the whole document ---	1,2
A	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, no. 2, pages 585-591, J. PREUD'HOMME ET AL. 'Pristinamycine isolement, caractérisation et identification des constituants' cited in the application see page 585, left column, paragraph 1 - paragraph 4; tables III,IV,VI -----	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 1995

Date of mailing of the international search report

17. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0133096	13-02-85	FR-A- 2549062	18-01-85
		JP-C- 1815539	18-01-94
		JP-B- 5022717	30-03-93
		JP-A- 60038385	27-02-85
		US-A- 4617290	14-10-86
-----			

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07K7/06 A61K38/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 133 096 (RHONE POULENC SANTE) 13 Février 1985 voir le document en entier ---	1,2
A	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, no. 2, pages 585-591, J. PREUD'HOMME ET AL. 'Pristinamycine isolement, caractérisation et identification des constituants' cité dans la demande voir page 585, colonne de gauche, alinéa 1 - alinéa 4; tableaux III,IV,VI -----	1-4

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17. 10. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuhr, C

EP-A-0133096

**13-02-85**

FR-A- 2549062

**18-01-85**

JP-C- 1815539

18-01-94

JP-B- 5022717

**30-03-93**

JP-A- 60038385

**27-02-85**

US-A- 4617290

14-10-86